

ANNALES
DE
L'INSTITUT PASTEUR

Mémoire publié à l'occasion du jubilé de E. Metchnikoff.

THE PLURALITY OF SPECIES OF
THE SO-CALLED
" THRUSH-FUNGUS "
(CHAMPIGNON DU MUGUET) OF TEMPERATE CLIMATES

by ALDO CASTELLANI M. D.

Director Clinic for Tropical Diseases, Colombo (Ceylon).

In previous publications I have, I think I may venture to say, succeeded in demonstrating the plurality of species in the tropics (Ceylon and Southern India) of the so-called « Thrush » fungus, viz. that the hyphomycete generally known by the term of oidium or *saccharomyces*, or *monilia albicans*, does not represent in the Tropics merely one species, but that the term covers a large number of different species of fungi, that in fact some of these fungi probably belong to different genera.

While on leave in Europe in 1913, I thought it might perhaps be of interest to investigate whether the same conclusion could be come to in temperate zones; and thanks to the kindness of prof. Martin I was able to carry out some work on the subject at the Lister Institute of London. It was not difficult to foresee that similar conclusions would probably be obtained, considering the widely different descriptions which the various

authorities give of the thrush fungus, some stating that it liquefies gelatine, others affirming the reverse; some writers giving it as clotting milk: others as having no action on this medium. How could the same species present such widely differing characters?

During my work on the subject in London, all swabs sent to the Lister Institute for examination, taken from cases of thrush stomatitis, were kindly handed to me. Each swab was smeared on two maltose and two glucose agar plates, and every colony of fungi was investigated in the same manner as I had investigated the thrush found in the tropics, viz. by passing them through a number of sugar broths, and growing them on milk gelatine, and serum. It seems to me that the classification of fungi of the genera *monilia*, *saccharomyces*, and *cryptococcus*, cannot be based purely on their morphology; their biochemical characters should be studied, and whenever possible, their biological properties, such as productions of agglutinins, etc. in inoculated animals.

The most important biochemical properties are put in evidence by growing the fungi in milk, gelatine, and various sugar broth. A large number of sugars should be used in the same manner as is done in the classification of the various species of intestinal bacteria. It is to be noted that the reactions with certain sugars are constant, while with others, for instance mannite, may vary. It is to be noted also that in analogy to intestinal bacteria, a species may be trained to ferment certain sugars in which it did not act when recently isolated. While taking all this into account, I believe the investigation of the various biochemical reactions to be of the greatest value for classifying these fungi.

In London, from 11 cases of thrush, seven different species of fungi belonging to the genus *monilia* were isolated. The characteristics of each species are collected in the following Table:

Morphologically all the fungi had the characters of those belonging to the genus *monilia*. None belonged to the genus *endomyces*, no endospores and asci having been seen. They all grew abundantly on the various sugar agars, especially if slightly acid, less abundantly on ordinary agar. On solid

TABLE No 1, SHOWING CULTURAL REACTIONS OF VARIOUS MONILIAS FOUND IN LONDON

	LITMUS MILK	GLUCOSE	LACTULOSE	MALTOSE	GALACTOSE	SACCHAROSE	LACTULOSE	MANNITE	DELICITE	DEXTRIN	RAFFINOSE	ARABINOSE	ADONITE	INULIN	SORBITE	INOSITE	SALACIN	AMYGDALIN	ISODULCITE	ERYTHRITE	GLYCERINE	BROTH	PEPTONE WATER	GELATINE	SERUM
Monilia, n° 1.	0	AG	AG ^{vs}	AG ^s	A ^s	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	C	C	0	0
Monilia, n° 2.	C	AG	AG	AG ^s	A	A	0	0	0	A ^s	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	A	C	C	0	0
Monilia, n° 3.	C	AG	AG	AG ^s	AG	A	A	A	0	A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	C	C	0	0
Monilia, n° 4.	C	AG	AG	ALK	A	AG	A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	C	C	0	0
Monilia, n° 5.	C	AG	AG	A	A	A	A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	A	C	C	0	0
Monilia, n° 6.	C	A	AG	AG	A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	C	C	0	0
Monilia, n° 7.	C	AG ^{vs}	0	AG ^{vs}	A	A	A	0	0	A	A	A	0	0	0	A	A	AG	0	0	A	C	C	0	0

Abbreviations used in the table :

A, acid; Alk, alkaline; C, clot; G, clear (broth and pepton water); G, gas; 0, negative result, viz. neither acid nor clot in milk, neither acid nor gas in sugar media, or non liquefaction of gelatine or serum as the case may be; s, slight; vs, very slight.

TABLE N° II, SHOWING CULTURAL REACTIONS OF VARIOUS
WITH NAMES ARRANGED ALPHABETICALLY

	LITMUS MILK	GLUCOSE	LAEVULOSE	MALTOSE	GALACTOSE
<i>Monilia Albicans</i> (Ch. Robin), 1853, Em. Cast., 1909 (1)	AC	AG	AGs	AGs	A
— <i>Blanchardi</i> , Cast., 1912	Avs/Alk	AGs	A	A	A
— <i>Bronchialis</i> , Cast., 1910	0	AG	AG	AG	A
— <i>Burgessi</i> Cast., 1912	0/Alk	AGs	A	AGs	A
— <i>Chalmersi</i> , Cast., 1912	As/Alk	AG	AG	As	A
— <i>Communis</i> , Cast., 1912	As/D	A	AGs	Avs	A
— <i>Decolorans</i> , Cast. et Loix, 1913	DFC	AGs	AG	AGs	A
— <i>Enterica</i> , Cast., 1911	0/Alk	AG	AG	AG	A
— <i>Faecalis</i> , Cast., 1911	A/DPS	AG	AG	AG	A
— <i>Faecalis</i> , n° 2, Cast.	ACs	AG	AG	AG	A
— <i>Faecalis</i> , n° 3, Cast.	APs	AG	AG	AG	A
— <i>Guillermondi</i> , Cast., 1910	0/Alk	AG	AG	As	A
— <i>Insolita</i> , Cast., 1911	As/Alk	AG	AG	AG	A
— <i>Insolita</i> , n° 2, Cast.	As	AG	AG	AG	A
— <i>Intestinalis</i> , Cast., 1911	ADs	AG	AG	As	A
— <i>Krussi</i> , Cast., 1909	0	AG	AG	0	A
— <i>Lustigi</i> , Cast., 1912	AD	A	AGs	Avs	A
— <i>Negrii</i> , Cast., 1911	Avs/Alk	AG	AG	As	A
— <i>Nitida</i> , Cast., 1910	A/DC	AG	AG	A	A
— <i>Nivea</i> , Cast., 1910	0/Alk	AG	AG	AG	A
— <i>Nivea</i> , n° 2, Cast.	A	AG	AG	AGs	A
— <i>Para-Tropicalis</i> , Cast., 1909	As/Alk	AG	AG	AG	A
— <i>Pseudo-Tropicalis</i> , Cast., 1909	ACs	AG	AG	0	A
— <i>Perryi</i> , Cast., 1912	As/AlkD	A	AGs	A	A
— <i>Pinoyi</i> , Cast., 1910	0	AG	AG	AG	A
— <i>Pulmonalis</i> , Cast., 1911	0/AlkD	AG	AG	AG	A
— <i>Rhoi</i> , Cast., 1909	As/Alk	AG	AG	Avs	A
— <i>Rotunda</i> , Cast., 1911	AC	A	A	A	A
— <i>Rugosa</i> , Cast., 1910	A/PSCs	As	As	As	A
— <i>Tropicalis</i> , Cast., 1909	A	AG	AG	AG	A
— <i>Tropicalis</i> , n° 2, Cast.	As/Alk	AG	AG	AG	A
— <i>Tropicalis</i> , n° 3, Cast.	0/Alk	AG	AG	AG	A
— <i>Zelanica</i> , Cas., 1910	ACs	A	A	A	A

Abbreviations used in the table :

A, acid; A/Alk, acid then alkaline; B, meadium surrounding growth brown; C, c, neither acid nor clot in milk, neither acid nor gas in sugar meadia, non production of TP, thin pellicles; +, positive result; s, slight; vs, very slight; F, fine.

(1) Since 1909, when I started the classification of *monilias*, I have retained the authorities (Hewlett) have given these characters to the fungus.

SPECIES OF MONILIAS FOUND IN CEYLON AND SOUTHERN INDIA,
ALPHABETICAL ORDER.

LACTOSE	MANNITE	DULCITE	DEXTRIN	RAFFINOSE	ARABINOSE	ADONITE	INULIN	SORBITE	BROTH	PEPTONE WATER	INDOL	GRAM	GELATINE	SERUM
0	0	0	0	0	0	0	0	0	CTP	C	0	+	+	+
0	0	0	0	As	0	0	Avs	0	C	C	0	+	0	0
0	0	0	A	0	0	0	0	0	C	C	0	+	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	C	C	0	+	0	0B
0	9	0	0	As	0	0	AGs	0	C	C	0	+	0	0
0	0	0	A	AGs	0	0	0	0	C	C	0	+	0	0B
0	0	0	A	0	0	0	0	0	C	C	0	+	0	0
0	As	0	Ac	0	0	0	0	0	C	C	0	+	0	0
0	0	0	9	0	0	0	0	0	C	C	0	+	0	0B
0	0	0	0	0	0	0	0	0	C	C	9	+	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	C	C	0	+	0	0
0	0	0	0	AGs	0	0	0	0	C	C	0	+	0	0
0	As	0	0	0	0	Avs or 0	0	0	C	C	0	+	0	0B
0	As	0	0	0	0	Avs or 0	0	0	C	C	0	+	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	C	C	0	+	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	C	C	0	+	0	0
0	0	0	0	AGs	0	0	0	0	C	G	0	+	0	0B
0	0	0	A	AGs	0	0	0	0	C	C	0	+	0	0
0	0	0	0	AGs	0	0	0	0	C	C	0	+	0	0
A	A	0	Avs	As or 0	0	0	0	0	CTP	C	0	+	0	0
0	0	0	0	AG	0	0	0	0	C	C	0	+	0	0
0	0	0	0	AG	0	0	0	0	C	C	0	+	0	0B
0	0	0	0	0	0	0	0	0	C	C	0	+	0	0
AG	0	0	Avs	0	0	0	0	0	CTP	C	0	+	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	C	C	0	+	0	0
0	0	0	0	As	0	0	Avs	0	C	C	0	+	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	C	C	0	+	0	0
0	Avs	0	0	A	AGs	0	0	0	CTP	C	0	+	0	0B
0	0	0	0	0	0	0	0	0	C	C	0	+	0	0
A	0	0	0	0	0	0	0	0	C	C	0	+	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	C	C	0	+	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	C	C	0	+	0	0B
0	0	0	0	0	0	0	0	0	CTP	C	0	+	0	0B
0	0	0	0	0	0	0	0	0	C	C	0	+	0	0
As	0	0	A	Avs/Avs	0	0	Av	0	C	C	0	+	0	0

ear (broth and pepton water); D, decolourized; G, gas; 0, negative result, viz. :
e, non liquefaction of gelatine or serum as the case may be; P, peptonized (milks);

Monilia albicans to indicate a strain which clots milk and liquefies gelatine, as most

media the fungi could hardly be distinguished one from the other. The growth was abundant in all, of a white, creamy colour. The fungi grew under two forms : a globular form, morphologically similar to a typical yeast; and a filamentous form, showing mycelial threads simple or ramified; asci and internal spores were always absent.

Comparison with the thrush fungi found in the Tropics. — Anyone interested in the subject may compare the thrush fungi found in London with the *monilia* found in the tropics, by comparing Table I with Table II. It should be noted that several of the tropical *monilias* mentioned in Table II did not derive from cases of thrush, but from cases of bronchomycosis, blastomycosis, « tea-factory cough » etc.

CONCLUSIONS.

1. The term Thrush-Fungus (*monilia*, *saccharomyces*, *oidium*, *albicans*) does not indicate a single species of hyphomycete, but both in temperate and tropical zones has been used to cover a large number of different species.

2. The fungi found in 11 cases of thrush-stomatitis investigated by me in London, belonged to seven different species of the genus *monilia* Gmelin 1791. For No. 1 species of Table I, I propose the term *monilia Metchnikoffi*.

3. The fungi found in the London cases were different species from those found in the Ceylon and South Indian cases.

THE ROLE OF LEUCOCYTES IN THE WORK ON INTERMEDIARY METABOLISM OF CARBOHYDRATES

by P. A. LEVENE and G. H. MEYER.

(From the Rockefeller Institute for Medical Research, New-York, U. S. A.)

Carbohydrates are undoubtedly the principal source of energy required for maintenance of life, particularly for the mechanical energy developed within a living organism.

The final products of combustion of sugar have been known for a long time. When the carbohydrates molecule is completely transformed into water and into carbonic acid gas, it has delivered all the available energy contained in it to the organism. The intermediate phases leading up to the final products remained unknown until very recently. True, there have been advanced some theories regarding certain phases in the process of carbohydrate metabolism. Particularly meritorious are the investigations of Spiro, Hoppe-Seyler and his co-workers, of Embden and co-workers, and especially of Lust and Mandel.

However the methods employed by these investigators were not of a nature to justify complete confidence in the conclusions reached by them.

In order to be acceptable a method, has to satisfy at least the following requirements; first, that all products of the reaction can be quantitatively analysed and second, that the simultaneous interaction of bacteria is completely eliminated.

The search for such a method led us to think of the phagocytic faculty of white blood cells discovered by professor E. Metchnikoff. This faculty is evidently based on the presence in the leucocyte of a multitude of enzymes. It was natural to expect among them also a glycolytic enzyme. By

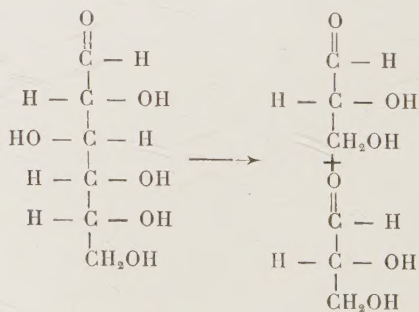
the exercise of sufficient care leucocytes can be obtained practically free from bacterial contamination. Further the experiments with leucocytes can be carried out in usual chemical flasks and test tubes, and therefore they permit of a quantitative study of the products of the reaction. Hence one was encouraged to see in the leucocyte the most satisfactory agent for the study of the process of glycolysis. The expectation was realised in a considerable degree. The work in this direction was begun by the present writers in 1911, and is not yet completed. Previous to the present writers Lépine was inclined to ascribe to leucocytes the principal part in animal sugar combustion. Simultaneously with us Salte has proved that through the action of leucocytes glucose is transformed into lactic acid. The study of the action of leucocytes on hexoses has led the present writers to the following conclusions.

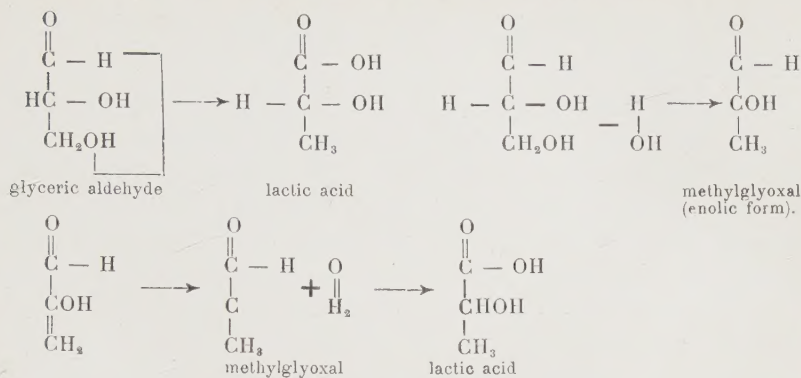
1) The hexoses are converted by leucocytes into lactic acid according to the following reaction : $C_6H_{12}O_6 = 2C_3H_5O_3$.

2) Lactic acid is apparently the final product of the reaction. When lactic acid is acted upon by leucocytes it remains unchanged. The quantity of lactic acid produced from hexoses by leucocytes is equivalent to the quantity of disappeared sugar.

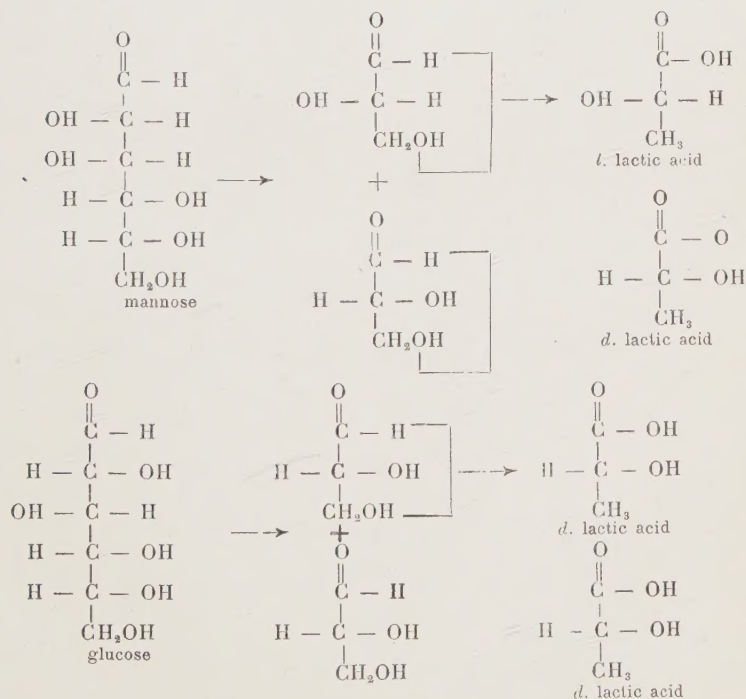
However the mechanism of this transformation is very complex. By the aid of leucocytes it was possible to elucidate some of its phases.

A priori lactic acid may be produced from hexoses through the intermediate formation of glyceric aldehyde. This in its turn may be transformed into lactic acid directly or through the intermediate formation of methylglyoxal. The process is made obvious by the following structural expressions :



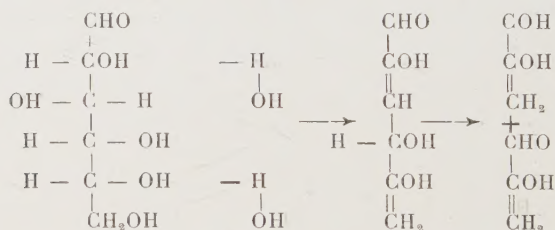


In the first process the positions of the hydrogen atom and of the hydroxyl group attached to the second carbon atom remain unchanged, in the second it may be altered; this is obvious from the graphic expression of the reactions. Bearing in mind on the one hand this consideration and on the other the configuration of various hexoses, one should expect the structure of each individual hexose to determine the structure of the lactic acid formed from it. For instance,



Hence glucose is expected to yield *d.* lactic acid and mannose *d. l.* lactic acid.

On the basis of these considerations leucocytes were allowed to act on glucose, mannose, fructose and galactose? It was found that only one form of lactic acid, namely *d.* lactic acid was produced in every experiment. On the basis of this it seemed suggestive that glyceric aldehyde is converted into lactic acid through the intermediate formation of methylglyoxal. To give more weight to this hypothesis it was necessary to demonstrate experimentally that methylglyoxal can be transformed into *d.* lactic acid through the action of leucocytes. The experiment was carried out and the result was as expected. Simultaneously and independently of us Dakin and Dudley have shown that methylglyoxal can be transformed into lactic acid by other animal tissues. The same observation was later made by Neuberg. However it must be admitted that the intermediate formation of glyceric aldehyde as a precursor to methylglyoxal is not definitely proven, neither theoretically nor experimentally. Its formation is a possibility. Methylglyoxal may also be formed through the following hypothetic intermediate phase :



However the true intermediate steps which lead to the formation of methylglyoxal from hexose still remain in the realm of conjecture. An attempt was made to bring the problem nearer solution in the following manner. The glycolytic enzyme was allowed to act on sugar in which the hydrogen of one or of more than one hydroxyl group was substituted by other radicals. The substances employed in the course of these experiments were the following : tetramethylglucose, α and β methylglucosides, lactose, sucrose, maltose and glucose-phosphoric acid. They are all derivatives of glucose. In the first

substance four hydrogen atoms of glucose are substituted. All substitutions are in the alcoholic groups. In the other substances only one hydrogen of the glucose molecule is substituted, but the place of substitution is not the same in all substances. It was found that under the conditions of the experiment only maltose underwent the same decomposition as glucose. The other substances remained intact. The cause of the different behaviour of the various sugar derivatives is explained by the fact that animal cells contain an enzyme which decomposes maltose into glucose, but they lack the enzyme which cleaves the other substances into their components. The results of these experiments show that substitution of a hydrogen atom in the glucose molecule lends to the substance resistance towards glycolytic enzymes. This conclusion is of considerable importance in connection with some recent theories of diabetes. It was claimed by some writers that sugar is not utilised by the organism unless it had an opportunity to enter into chemical union with some other substances. This theory is not sustained by our experiments with conjugated glucoses.

CONCLUSIONS.

1) Six carbon chain-sugars in course of their catabolism are transformed into methylglyoxal. This in its turn is converted into lactic acid.

2) The phases leading to the formation of methylglyoxal and those leading to the conversion of lactic acid to carbon dioxide into water are not yet known.

3) Hexoses in which one or more hydrogen atoms are substituted by other radicles are no longer affected by the glycolytic enzymes of animal tissues; unless the substituting group had been removed.

DE LA PATHOGÉNIE DU CHOLÉRA

par H. VIOLLE.

Nous avons montré, il y a quelques années, par des expériences faites sur des animaux (chiens, singes, lapins), l'importance des diastases de la digestion intestinale dans la pathogénie du choléra. Celle de la bile joue un rôle des plus considérables dans la production et l'évolution de la grande maladie asiatique. Tant que la bile se déverse normalement dans l'intestin, le vibrion ne peut se développer qu'avec peine en ce lieu; mais lorsque son cours est modifié ou suspendu, le bacille virgule y prolifère très aisément.

Par un phénomène curieux, la toxine cholérique a une action inhibitrice intense sur la sécrétion biliaire. Il s'ensuit que le développement du vibrion dans l'intestin, une fois amorcé, se poursuivra activement, de lui-même. Il en ressort également que, de même que la bile est le plus puissant cholalogue, la toxine cholérique devient ainsi le plus actif agent de sa propre production.

S'il paraît hors de doute que la cause du choléra, comme d'ailleurs celle des autres affections intestinales aiguës d'origine microbienne, réside dans des modifications de sécrétions intestinales, il faut néanmoins faire intervenir une autre cause, contenue dans les sécrétions du vibrion même. La pathogénie du choléra relève ainsi d'actions diastasiques, les unes d'origine intestinale, mais biliaire principalement, les autres d'origine vibrionienne. Ces deux catégories de phénomènes, à l'exemple de tous ceux qui se passent dans l'intimité de l'organisme, n'agissent point séparément : étroitement unis l'un à l'autre, ils élaborent ou arrêtent de concert le syndrome cholérique, suivant que leurs effets s'ajoutent ou se contraignent.

Illustrons par un exemple ce pouvoir conjugué de la bile et du vibrion.

La bile, seule, n'a qu'une action insignifiante sur les substances alimentaires : albuminoïdes, hydrocarbures ou graisses.

Le vibron, seul, agit sur les hydrocarbures, les décompose et les fait fermenter (mono-, di-, et polysaccharides). Son action est plus limitée sur les albuminoïdes, car il n'en attaque que certains groupes (gélatine, sérum, peptones, etc.). Elle est nulle sur les graisses.

Or, si la bile seule ou le vibron seul, en contact avec des graisses, les laissent absolument indemnes, par contre le mélange de ces deux éléments, bile et vibron, a un pouvoir saponifiant intense sur les matières grasses.

On peut le démontrer en répétant l'expérience suivante :

NOS	EAU PEPTONÉE	TOURNESOL	GRAISSE	BILE	VIBRIONS	RÉSULTATS
Témoin 1.	+	+	—	—	+	Virage négatif.
Témoin 2.	+	+	—	+	—	Virage —
Témoin 3.	+	+	—	+	+	Virage —
Témoin 4.	+	+	+	+	—	Virage —
Témoin 5.	+	+	+	—	+	Virage —
EXPÉRIENCE :	+	+	+	+	+	Virage positif.

Le mélange, mis à 37°, se fait dans des tubes à essai, et suivant les quantités approximatives suivantes :

Eau peptonée neutre.	10 cent. cubes.
Tournesol (teinture de).	Q. S. pour colorer le milieu.
Huile d'olive neutre	1 cent. cube.
Bile de bœuf, fraîche, aseptique	1 cent. cube.
Vibron cholérique (échantillon de Constantinople), en culture de 24 heures en bouillon, à 37°	1 goutte.

Nous nous trouvons donc en présence d'un phénomène offrant une assez grande analogie avec celui de certaines diastases intestinales telles que le suc pancréatique. Le pouvoir saponifiant de ce suc est, en effet, considérablement augmenté par l'addition de bile; son pouvoir protéolytique, lui, ne se manifeste que par l'addition d'une autre substance d'entérokinase.

Mais tandis que, dans l'organisme, les deux diastases sont toutes deux de même origine humorale, ce qui est un fait banal, elles sont, dans le cas que nous citons, de provenances différentes, et c'est là un point très intéressant. C'est donc à une action humoro-bactérienne ou, plus exactement, cholalo-vibronienne que nous avons à faire.

Nous sommes en face d'une action codiastasique, la diastase contenue dans le vibron étant sous la forme de prodiastase inactive, activée par la bile qui jouerait ainsi le rôle de kinase ou mieux de catalyseur. L'origine de cet agent serait, soit organique (acide cholique, etc.) soit minérale (soufre, etc.).

De ce fait, et par extension, s'explique aisément la coagulation du lait par un mélange de bile et de vibron, coagulation due à la mise en liberté des acides gras des graisses; et la non-coagulation de ce même lait additionné seulement de bile ou seulement de vibron.

Au point de vue pathogénique, ne pouvons-nous pas émettre l'hypothèse que cette action diastasique conjuguée ait un effet abortif sur la production du choléra?

En effet, sous l'action combinée de la bile et du vibron, les matières alimentaires de l'intestin et principalement les graisses, fournissent une réaction acide. La nature de cette réaction est franchement incompatible avec le développement du vibron.

Inversement, si la sécrétion biliaire vient à tarir (affections gastro-intestinales, hépatiques diverses), toute coopération cholalo-vibronienne est suspendue, et la résistance de l'organisme, par suite de cette dyscholie ou acholie, venant à faillir, le vibron se développera dans un milieu propice. De là, ainsi que nous l'avons montré antérieurement, l'utilité du parfait fonctionnement du foie en temps d'épidémie cholérique.

NOUVELLES RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR LA CÉNUROSE DU LAPIN

A. HENRY	par	D ^r M. CIUCA
Professeur de parasitologie à l'École vétérinaire d'Alfort.		Assistant au Laboratoire de médecine expérimentale de la Faculté de Médecine de Bucarest.

(Travail des laboratoires de M. Railliet, à l'École d'Alfort,
et de M. Weinberg, à l'Institut Pasteur.)

(Avec les planches II et III.)

De recherches antérieures (1) effectuées par l'un de nous en collaboration avec M. Alexandre Ciuca, sur la cénurose expérimentale du lapin, il résulte, entre autres conclusions, que l'on observe un pourcentage de réactions de fixation positives beaucoup plus élevé chez les animaux infestés expérimentalement que chez ceux qui présentent de la cénurose spontanée. Nous y voyions deux causes : d'abord la multiplicité des kystes toujours nombreux chez les animaux infestés expérimentalement ; d'autre part, il est possible, disions-nous, que les anticorps se forment surtout pendant les premiers moments de l'infestation durant lesquels les parasites ne sont pas encore entourés d'un kyste réactionnel. Or, dans l'infestation artificielle, il y a transport dans l'organisme d'un grand nombre d'hexacanthès, et quoique ceux-ci ne poursuivent pas tous leur évolution cystique, il n'en résulte pas moins des phénomènes intenses de réaction qui aboutissent à la production d'une grande quantité d'anticorps.

Il s'agissait évidemment là d'une hypothèse, car il nous manquait la preuve des rapports pouvant exister entre les lésions parasitaires plus ou moins évoluées et les phénomènes réactionnels de l'organisme.

(1) A. HENRY et A. CIUCA, Étude expérimentale sur la cénurose du lapin. *Ces Annales*, t. XXVIII, n° 4, avril 1914, p. 363.

C'est pour combler cette lacune que nous avons entrepris cette nouvelle série d'expériences.

Nos recherches ont porté sur 22 lapins, auxquels on avait fait ingérer 3 à 5 proglottis de *Tænia serialis* expulsés par un chien infesté lui-même expérimentalement.

Chaque animal fut saigné à deux reprises, à des intervalles de 5 ou 10 jours, et sacrifié après la deuxième saignée. Nous avons pu ainsi effectuer une étude parallèle des lésions et des modifications survenues dans la constitution du sang (éléments figurés, propriétés sérologiques, toxicité).

I. — ÉTUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Nous envisagerons successivement l'aspect macroscopique des lésions et leur étude microscopique.

A. — LÉSIONS MACROSCOPIQUES.

Neuvième jour. — Les plus jeunes lésions ont été observées chez deux lapins sacrifiés au 9^e jour de l'infestation (n^{os} 20 et 23).

Chez le premier les lésions sont réparties dans les muscles les plus différents de l'organisme et particulièrement au voisinage de leur surface; ce sont des granulations miliaires blanchâtres pour la plupart entourées d'un cercle hémorragique à contour net; l'aponévrose, nullement intéressée par le processus inflammatoire, reste mobile à leur surface. Quelques-unes de ces lésions se présentent sous la forme de trainées blanchâtres longues de 3 à 4 millimètres, et entourées d'une zone hémorragique.

Un second lapin présente des lésions identiques au premier : pointillé blanchâtre avec auréole hémorragique; elles sont seulement moins nombreuses. Le foie est congestionné avec des suffusions sanguines que l'on rencontre également sous la séreuse pleurale.

Quatorzième jour. — Un seul lapin (n^o 24) nous a permis de constater les lésions au 14^e jour de l'infestation. Sur le diaphragme et sur les muscles de la paroi abdominale se trouvent

de petites granulations blanchâtres, légèrement en relief à la surface des muscles et de la dimension de grains de chènevis ; elles sont entourées d'une zone hémorragique plus accentuée que dans les lésions au 9^e jour.

Vers le pôle antérieur du rein gauche, enclavée dans la substance corticale s'observe une petite granulation qui présente tous les caractères macroscopiques des lésions musculaires.

Un fait nouveau s'ajoute ici aux lésions spécifiques ; ce sont des lésions générales d'origine évidemment toxique. La totalité du tissu conjonctif sous-cutané, et particulièrement le tissu lâche de la région cervicale, est œdématié et infiltré à tel point que la sérosité s'écoule goutte à goutte après l'enlèvement de la peau. Dans le péritoine on peut recueillir environ 15 cent. cubes de liquide citrin ; du liquide semblable se trouve également en petite quantité dans la plèvre ainsi que dans le péricarde. Le foie, congestionné, rappelle un peu l'aspect du foie cardiaque.

Dix-neuvième jour. — Nous avons pu étudier les lésions au 19^e jour sur un lapin (n° 27).

Toute la musculature, y compris le diaphragme et le muscle cardiaque, est altérée à tel point qu'aucune incision ne peut être pratiquée sans intéresser au moins une lésion. Ces altérations existent aussi bien dans la profondeur des muscles qu'au voisinage de leur surface ; elles sont de dimensions et de forme variables : les unes ont l'aspect de nodules, les autres de traînées dirigées dans le sens des fibres ; toutes présentent un centre gris jaunâtre d'aspect purulent, atteignant souvent la taille d'un petit pois et une zone périphérique rouge clair de sang hémolysé. Autour d'un nodule particulièrement développé, logé dans un psoas, s'observe une vaste zone hémorragique formant un placard d'environ 3 cent. 5 de diamètre.

A noter que les nodules logés dans l'épaisseur du muscle cardiaque sont les plus petits observés.

Au centre de chacune des lésions dans la partie caséeuse puriforme, on trouve une petite vésicule sphérique ou légèrement ovoïde, claire, de 1 à 3 millimètres de diamètre. Celles recueillies dans le muscle cardiaque sont nettement oblongues, atteignant 1 millimètre de long sur 300 μ environ de large.

Nous avons recherché si la partie centrale des lésions d'aspect purulent était un abcès provoqué uniquement par le

parasite, ou bien par des germes apportés par lui dans le système musculaire. Les ensemencements pratiqués à cet effet, ainsi que la recherche directe de microbes dans des frottis, ont constamment fourni des résultats négatifs. Nous pouvons donc affirmer que la partie centrale des lésions est un abcès aseptique provoqué par les substances toxiques élaborées par la vésicule parasitaire.

Baillet, dans ses recherches expérimentales (1) destinées à démontrer les liens de parenté du *Tœnia serialis* et du *Cœnurus serialis*, a bien décrit au point de vue macroscopique les lésions conjonctivo-musculaires rencontrées à l'autopsie d'animaux morts au 18-19^e jour de l'infestation. Voici ce qu'il dit de ces lésions :

« On trouve dans le tissu cellulaire de toutes les régions du corps, sous le péritoine, sous la plèvre costale, entre les muscles des membres, du tronc, du cou, de la tête, des galeries ou des sillons sinueux plus ou moins allongés, généralement effilés et très grêles à l'une des extrémités ; tandis qu'ils sont renflés à l'autre bout, au point d'avoir une largeur de 1 ou 2 millimètres, ou même quelquefois davantage. Plusieurs de ces traces sinueuses, en petit nombre d'ailleurs, sont formées de tours rapprochés et presque confondus. Toutes ont leur trajet rempli d'une matière pulpeuse, grasse, onctueuse au toucher, d'un blanc jaunâtre très pâle, qui tranche nettement sur le fond rougeâtre que forme autour d'elles du sang épanché en petite quantité et coagulé dans le tissu cellulaire. Dans chaque sillon il existe au milieu de la matière pulpeuse une vésicule ovoïde ou sphéroïde, à parois transparentes et remplies d'un liquide parfaitement limpide. »

Chez deux lapins (n^{os} 30 et 32), nous n'avons trouvé comme lésion que de très rares points blanchâtres dans l'épaisseur du diaphragme. Chez le n^o 30, ces lésions spécifiques étaient accompagnées de lésions générales toxiques, se traduisant par un œdème conjonctif généralisé semblable à celui observé chez le lapin n^o 24 (14^e jour), et par un pointillé hémorragique dans les muscles.

(1) C. BAILLET, Recherches sur un cystique polycéphale du lapin et sur le ver qui résulte de sa transformation dans l'intestin du chien. *Mémoires de l'Académie imp. des Sciences de Toulouse* ; VI^e série, t. I, p. 461-462.

L'œdème toxique accompagnant un pointillé hémorragique a été constaté également chez le lapin n° 31 (26^e jour).

Chez un porteur d'un vieux cénure (lapin n° 25) le péritoine contenait un exsudat séreux (5 cent. cubes environ) remarquable par ses propriétés antigéniques.

B. — LÉSIONS HISTOLOGIQUES (1).

Au point de vue microscopique, il est possible de distinguer plusieurs types de lésions conjonctivo-musculaires, suivant que les parasites développés aux dépens des hexacanthés évoluent normalement, ou bien subissent plus ou moins tôt une involution qui se traduit par leur dégénérescence et aboutit à leur disparition.

Pour mieux comprendre et plus facilement interpréter les lésions, nous commencerons par la description des nodules les plus volumineux, dans lesquels se trouve une vésicule parfaitement vivante et en voie de développement; ce sont ceux que nous avons observés surtout chez le lapin n° 27 (19^e jour).

Sur les coupes examinées à l'œil nu, les nodules inflammatoires se présentent comme des taches bleues, longues de 6 à 7 millimètres, larges de 2 à 3 millimètres; vers l'un de leurs pôles se trouve un espace clair, allongé, de 2 millimètres sur 1 millimètre environ, qui n'est autre que la jeune larve (fig. 1, *a*).

Parasite. — Quoique étant complètement enclavé dans un foyer inflammatoire des plus intenses, le jeune parasite ne paraît nullement touché par le processus morbide.

A un grossissement moyen, on lui reconnaît aisément trois couches distinctes : 1° l'externe, représentant la cuticule, est colorée en rose et crénelée à la surface; 2° la face interne de cette paroi est tapissée par une couche de cellules serrées, à noyau foncé, à protoplasma peu abondant, ce qui lui donne un aspect granuleux bleu foncé; 3° enfin on voit se détacher de cette couche des cellules beaucoup plus riches en protoplasma très clair et à noyau plus ou moins allongé. Ces cellules sont

(1) *Technique*: Fixation au mélange de Duboscq-Brasil, 24 heures; *Inclusion* à la paraffine; *Coloration* à l'hémalum-éosine-safran, suivant la méthode de P. Masson.

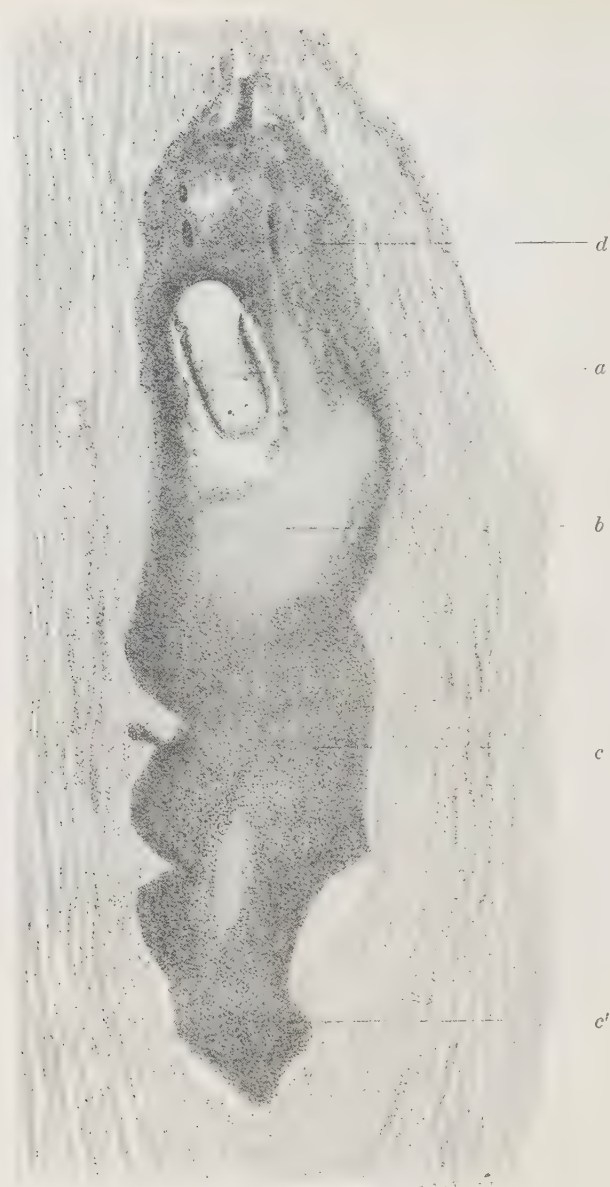


FIG. 1. — Coupe histologique de muscle parasité. Grossissement 25/1. On voit que la lésion s'est développée dans l'épaisseur même du muscle et dans le sens des fibres musculaires. Dans la partie supérieure du nodule inflammatoire, on trouve en *a* un jeune cénure en voie d'évolution. La larve est entourée immédiatement par un énorme placard nécrotique (*b*), dans lequel on ne reconnaît plus d'éléments cellulaires. Une vaste zone (*c*) d'infiltration inflammatoire enveloppe ce placard nécrotique et dissocie aux deux pôles du nodule les fibres musculaires striées; *c'*, *d* — apophyses épineuses.

presque toutes vésiculeuses et constituent un réseau assez délicat.

La lumière ou cavité du parasite est creusée dans cette zone interne par déchirure des éléments cellulaires que l'on retrouve flottant à la périphérie sous l'aspect de filaments de longueur variable. On observe dans cette zone effilochée un grand nombre de petites sphérules uniformément colorées en rouge clair par l'éosine. Il faut sans doute considérer ces formations comme des produits de sécrétion des cellules claires de la zone interne. La cavité, elle-même, ne renferme, comme éléments morphologiques, que des corpuscules brillants qu'on trouve chez presque tous les jeunes Cestodes. Quelquefois ces corps brillants sont mêlés à des amas pigmentaires amorphes d'un jaune ocre.

A un très fort grossissement (obj. 8, immersion), la cuticule présente elle-même aux deux pôles du parasite trois zones distinctes : une zone interne, transparente, claire; une zone moyenne foncée; une zone externe plus claire que la moyenne et plus foncée que l'interne. Cette dernière zone doit son opacité à la présence de granulations très fines brunâtres.

Au fur et à mesure qu'on s'approche de la région équatoriale du parasite, la cuticule change d'aspect, modifie ses différentes parties consécutives : la zone interne devient un peu plus foncée et on y voit apparaître des épaississements qui se disposent parallèlement à la surface. En même temps, la zone moyenne augmente graduellement de largeur, se plisse et prend l'aspect crénelé déjà observable au faible grossissement. Enfin, la couche externe s'éclaircit et se présente sous forme d'un voile rose qui n'occupe plus que le fond des crénelures de la zone moyenne. A ce même fort grossissement, on constate que la couche sous-cuticulaire présente des cellules beaucoup moins tassées vers les pôles du parasite qu'à l'équateur; on observe aussi très facilement la transformation et l'évolution des cellules de la périphérie vers la profondeur; d'abord fortement tassées, à contour irrégulier, ces cellules deviennent fusiformes ou même étoilées, leur protoplasma d'abord foncé, s'éclaircit et sécrète les petites sphérules dont il a déjà été question; ces boulettes, de toutes dimensions, sont tantôt très opaques, tantôt plus transparentes, laissant voir à leur inté-

rieur une poussière de fines granulations rosées. A côté de ces sphérules, on trouve à la limite de la cavité centrale des taches granuleuses qui ne sont probablement que des boules désagrégées.

Zone inflammatoire. — Comme nous l'avons dit précédemment, les parasites se trouvent enclavés dans un énorme placard

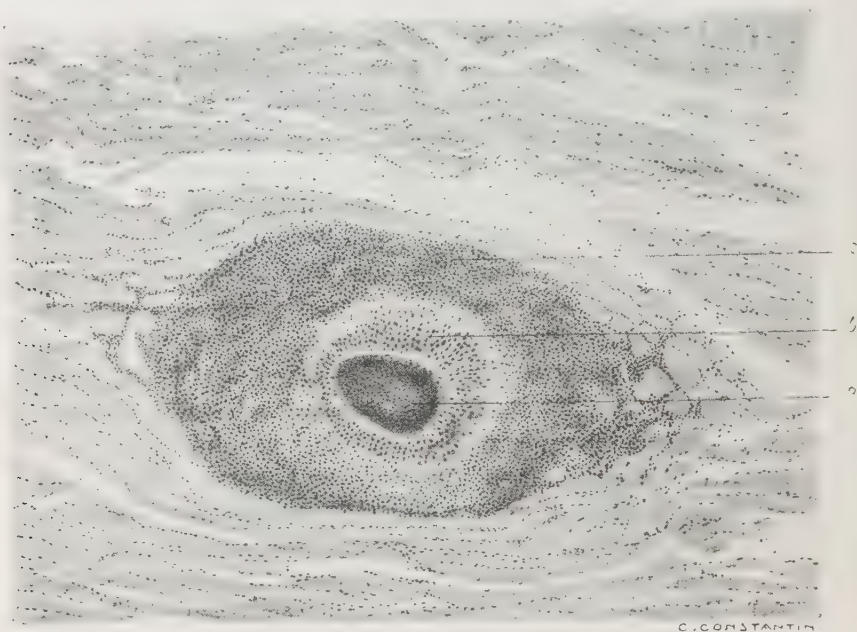


FIG. 2. — Coupe histologique de muscle au 14^e jour de l'infestation. La lésion se présente à un faible grossissement sous forme de cocarde. La zone centrale *a* représente un amas de leucocytes et de cellules cénuriennes qu'on trouve à la place d'une larve désagrégée. En *b*, on voit la zone moyenne, claire cicatricielle; *c* — zone périphérique d'infiltration inflammatoire. On voit que les faisceaux musculaires au voisinage du nodule parasitaire ne sont presque pas dissociés par des leucocytes.

inflammatoire; celui-ci présente au faible grossissement deux zones distinctes : une zone interne, d'un rose foncé, et une zone externe d'un bleu foncé.

A un fort grossissement, on constate que la coloration rose uniforme de la zone interne est due à la dégénérescence massive de tous les éléments inflammatoires situés dans cette région. Ces éléments nécrosés ont perdu leur forme caracté-

ristique; un piqueté bleuâtre représente les restes des noyaux dégénérés. Par place on observe encore quelques éléments dont le protoplasma commence à se nécroser.

La zone externe, bleue, est formée exclusivement par des cellules inflammatoires, pour la plupart, des mononucléaires. Ces cellules sont tellement entassées qu'on reconnaît difficile-

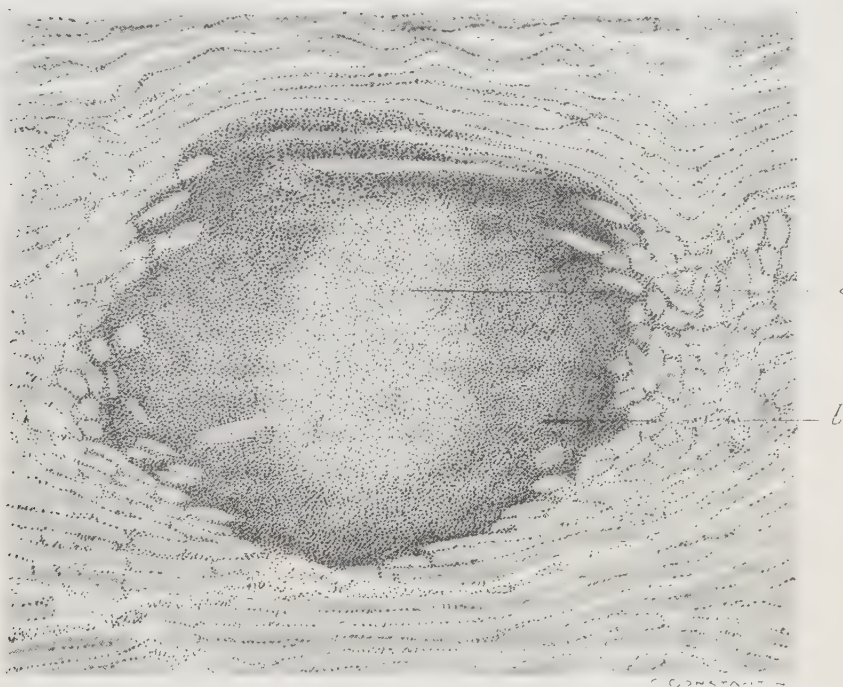


FIG. 3. — Stade plus avancé d'une lésion semblable à celle représentée dans la fig. 2. Ici le parasite a complètement disparu. Le centre est occupé par un vaste placard cicatriciel représenté en *a*. En *b*, zone périphérique d'infiltration inflammatoire. La partie interne de cette zone s'éclaircit, ce qui indique la progression du processus de cicatrisation qui s'étend de la zone centrale vers la périphérie.

ment de place en place les restes des fibres musculaires enserrées dans la zone inflammatoire.

Zone périphérique. — Tout ce nodule parasitaire s'est développé dans l'épaisseur du muscle. Sur une coupe parallèle à la direction des fibres musculaires, on se rend compte de l'infiltration considérable qui dissocie les fibres musculaires situées au voisinage de la lésion principale.

Dans cette région on peut très bien étudier la nature des éléments inflammatoires et confirmer que ces éléments sont pour la plupart des mononucléaires. On trouve cependant aussi des polynucléaires neutrophiles. Les mononucléaires, pour la plupart vésiculeux, montrent dans leur protoplasma un nombre plus ou moins grand de grains pigmentaires. Cette pigmentophagie s'explique par la présence dans le placard inflammatoire et surtout à sa partie périphérique de petits foyers hémorragiques. On trouve également un grand nombre de globules rouges parsemés dans la zone externe de la lésion. Les vaisseaux qui se trouvent dans le voisinage sont gorgés de sang riche en mononucléaires. Les fibres musculaires, dissociées par des éléments inflammatoires, subissent des altérations profondes. Au début du processus pathologique, on assiste à une désagrégation des fibrilles primitives qui se transforment en poussière de granulations roses. Lorsque la fibre musculaire éclate, ces granulations sont mises en liberté, ce qui pourrait faire penser à un écrasement sur place de leucocytes éosinophiles dû à un accident de technique. Il existe peu de processus pathologiques où on constate comme ici des lésions aussi considérables et aussi variées de la fibre musculaire. On trouve toute la gamme des altérations de ces éléments, depuis une simple irritation, caractérisée surtout par la prolifération des noyaux, jusqu'à la désintégration complète des fibres nécrosées. Souvent de nombreuses fibres sont nécrosées en masse. Ces blocs d'éléments ayant perdu toute structure cellulaire se fissurent, prennent un aspect fenêtré et finissent par se disloquer par petits morceaux entièrement englobés par d'énormes cellules géantes.

Dans certains nodules on ne trouve plus de parasite au milieu du foyer inflammatoire. Ces formations, qui manquent en général de zone nécrosante, marquent évidemment la place de parasites détruits tout à fait au début de leur évolution.

Particulièrement intéressantes sont les lésions qu'on trouve à l'autopsie du lapin n° 24. La zone centrale est formée exclusivement par des masses de cellules à protoplasma nécrosé d'un aurantia uniforme et à noyau en pleine picnose. Nous avons tout lieu de croire que cette zone centrale n'est autre que le parasite ayant subi la dégénérescence complète et remplacé

par un amas de cellules composé en partie de ses éléments propres et surtout des leucocytes qui ont subi une nécrose sur place (fig. 2, *a*).

Dans la zone externe, on trouve une infiltration considérable d'éosinophiles, ce qui prouve qu'il s'agit de lésions en voie de cicatrisation ; on voit également une légère infiltration dans le tissu conjonctif interfasciculaire qui entoure la lésion.

D'autres nodules parasitaires observés dans ce même cas ne renferment plus la zone centrale correspondant au parasite dégénéré ; ce dernier est complètement résorbé et remplacé par un tissu cicatriciel qui se confond avec le tissu conjonctif de nouvelle formation (fig. 3, *a*).

Des lésions intermédiaires entre les deux dernières que nous venons de décrire se trouvent chez le lapin n° 20 : le centre des nodules est occupé par une masse nécrotique d'un aurantia foncé et dans laquelle on ne reconnaît plus de cellules ; tous les éléments sont complètement dégénérés, leur noyau n'a plus de réaction colorante. Cette masse nécrosée commence à être envahie par des cellules conjonctives venues de la périphérie.

Parmi les lésions en voie de guérison, on en trouve chez lesquelles on ne reconnaît plus aucun élément cellulaire ; il existe une simple masse nécrotique qui représente le parasite détruit.

Lésions viscérales. — Chez les animaux sacrifiés au 9^e jour de l'infestation on ne trouve aucune lésion des organes (lapin n° 20), ou une simple congestion des viscères, surtout du foie et de la rate. Dans ces organes ainsi que dans les ganglions mésentériques, nous avons constaté un grand nombre de pigmentophages (lapin n° 23).

Ces lésions sont plus accentuées au 14^e jour (lapin n° 24). On constate que la rate est très congestionnée ; les travées conjonctives sont à peine reconnaissables ; les follicules sont dissociés par des extravasats sanguins. Dans la substance corticale du rein gauche se trouve un nodule inflammatoire à centre clair occupé par des cellules dégénérées dont le protoplasma est nécrosé et le noyau se colore à peine ; la zone périphérique de coloration bleue présente des mononucléaires et beaucoup d'éosinophiles. Les tubes contournés du voisinage sont dissociés ; leurs cellules en dégénérescence trouble. Dans

les capillaires, bourrés de mononucléaires, on voit également des éosinophiles. On ne trouve plus trace du parasite cause du nodule. Aucune autre lésion dans le reste du parenchyme rénal.

II. — ÉTUDE SÉROLOGIQUE

Pour mieux nous rendre compte des rapports qui existent entre la marche des lésions et les modifications survenues dans la constitution du sang, nous avons procédé dans tous les cas à un examen hématologique complet. Les résultats de cette étude sont consignés dans le tableau ci-après.

L'éosinophilie sanguine existe constamment chez les animaux porteurs de kystes anciens par infestation spontanée remontant de 3 à 5 mois. Chez les sujets porteurs de lésions jeunes franchement évolutives (n^{os} 24 et 27) on constate que l'éosinophilie sanguine coïncide avec une forte réaction locale à éosinophiles. Ces faits confirment les données dernièrement publiées par MM. Weinberg et Seguin.

Anticorps lytiques. — Pour la réaction de fixation, nous nous sommes servi comme antigène (antig. 13) du liquide d'un gros cénure, du volume de 250 cent. cubes environ, trouvé dans l'abdomen d'un lapin infesté onze mois avant et qui était porteur de huit autres kystes cénuriens. Les propriétés antigéniques de ce liquide ont été établies en présence de son propre sérum et de deux sérums de lapins sûrement fixateurs. Chaque sérum a été étudié au point de vue des réactions de groupe, en employant comme antigène du liquide échinococcique et du liquide de *Cysticercus tenuicollis*. Voici les résultats obtenus : fixation nulle dans les cas n^{os} 23, 24 et 27, où il existait des lésions évolutives datant de 9 à 15 jours ; ce sont précisément des lapins dont les lésions ont été décrites plus haut.

Parmi les cas à réaction positive, il faut considérer trois catégories d'animaux. Dans une première catégorie se classe le lapin n^o 20 porteur de lésions marquées, assez rares et pour la plupart en voie de guérison ; le sérum de ce lapin donne une forte fixation du complément.

La deuxième catégorie comprend les lapins n^{os} 30 et 31 chez lesquels nous n'avons trouvé comme lésion qu'un œdème géné-

LAPINS nos	EXAMEN du sang prélevé au bout de	ÉOSINO- PHILIE	TOXICITÉ du sérum	RÉACTION de fixation	RÉACTION des précipi- tines	RÉACTION de fixation de groupe	RÉACTION des précipi- tines de groupe	ANAPHYLAXIE passive	PARTICULARITÉS ANATOMIQUES et SÉROLOGIQUES
21	5 jours	0	augmentée	0	0	0	0	Pas de lésions.
9	5 jours	0	augmentée	0	0	0	0	Pas de lésions.
20	9 jours	0	augmentée	+	0	0	0	Lésions du 4 ^e degré.
23	9 jours	0	augmentée	0	0	0	0	Lésions du 1 ^{er} degré.
32	9 jours	0	augmentée	+	0	0	0	Lésions insignifiantes.
33	9 jours	0	normale	0	0	0	0	Pas de lésions.
34 (1 ^{re} saig.).	9 jours	12 0 0	normale	0	0	0	0	+	Sans autopsie. Trouvé ultérieurement porteur de
24	14 jours	18 0/0	augmentée	0	0	0	0	0	kyste ancien.
25	14 jours	0	normale	0	0	0	0	0	Lésions du 2 ^e degré.
34 (2 ^e saig.).	14 jours	8 0/0	normale	+	+	0	0	+	Sans autopsie.
35 (1 ^{re} saig.).	14 jours	9,5 0/0	normale	0	0	0	0	0	Fixation posit. avec son propre ant., négat. avec
36 (1 ^{re} saig.).	14 jours	0	normale	0	0	0	0	0	antig. 13. Sans autop. Trouvé ult. port. de kyste.
26	19 jours	0	normale	0	0	0	0	0	Fixation négative. Antigènes 13 et 31.
27	19 jours	14,5 0/0	augmentée	0	0	0	0	0	Sans autopsie.
36 (2 ^e saig.).	19 jours	0	normale	0	0	0	0	0	Pas de lésions.
37 (1 ^{re} saig.).	19 jours	15 0/0	normale	+	+	+	0	0	Lésions du 3 ^e degré.
35 (2 ^e saig.).	19 jours	12 0/0	normale	+	0	0	0	0	Pas de lésions.
28	25 jours	0	normale	+	0	0	0	0	Fixation positive avec ant. 13, négat. ant. 24; lè-
29	25 jours	0	normale	+	0	0	0	0	gère avec hydatique et ténioicolis.
30	26 jours	0	normale	+	0	0	0	0	Fixation positive avec son propre antigène, négati-
31	26 jours	0	normale	+	0	0	0	0	ve avec antigènes 13 et 34.
39 (1 ^{re} saig.).	26 jours	0	normale	0	0	0	0	0	Pas de lésions.
40 (1 ^{re} saig.).	26 jours	0	normale	0	0	0	0	0	Pas de lésions.
37 (2 ^e saig.).	26 jours	16,5 0/0	normale	0	0	0	0	0	Lésions muscul. insignifiantes; œdème général.
39 (2 ^e saig.).	35 jours	0	normale	0	0	0	0	0	Lésions muscul. insignifiantes; œdème général.
40 (2 ^e saig.).	35 jours	0	normale	0	0	0	0	0	Sans autopsie. Pas de lésions à la 2 ^e saignée.
41	35 jours	0	normale	0	0	0	0	0	Sans autopsie.
25	Trouvé infesté.	22 0/0	normale	0	+	0	0	0	Lés. anc. Fixat. posit. avec ant. 21 et son propre ant.
									Pas de lésions.
									Pas de lésions.
									Pas de lésions.
									Porteur de kyste ancien. Fixation positive anti-
									gènes 13, 34 et 37, négative avec son propre antigène.

ralisé accompagné, chez le lapin n° 30, d'un pointillé hémorragique intramusculaire et de très rares points blanchâtres sous-séreux.

Enfin, dans la troisième catégorie, il faut considérer les cas n°s 28, 29 et 32, infestés 25 jours avant, et qui, tout en ne présentant aucune lésion, donnent une fixation positive avec les antigènes n°s 13, 34 et 35. Tous ces sérums ont été étudiés très minutieusement au point de vue de leur action anticomplémentaire et de leur pouvoir fixateur non seulement vis-à-vis de trois liquides de C. sérial, mais encore d'un liquide échinococcique et d'un liquide de C. tenuicol. La fixation spécifique a été plus forte chez le lapin n° 32 (9^e jour) que chez les lapins n°s 28 et 29 (25^e jour).

D'après ce que nous venons de voir, il y a donc présence d'anticorps spécifiques lytiques dans le sérum de lapins infestés artificiellement, et à l'autopsie desquels on ne trouve pas de lésions apparentes. Comment expliquer leur présence si ce n'est par la formation précoce, peut-être même dès l'arrivée de l'hexacanthé dans les muscles, de substances toxiques entraînant la production d'anticorps; anticorps qui persistent, bien entendu, plus ou moins longtemps après la destruction des jeunes parasites. La production de substances toxiques énergiques est d'ailleurs affirmée par la présence de l'œdème cellulaire et des congestions viscérales coïncidant parfois avec des lésions avortées.

Précipitines. — Nous n'avons trouvé de précipitines que chez trois lapins sur quatre porteurs de cénures anciens (3 à 5 mois).

Anticorps anaphylactiques. — Pour mettre en évidence les anticorps anaphylactiques, nous avons préparé nos cobayes en leur injectant dans le péritoine des quantités variables de sérum de porteurs de cénures : 2 à 4 cent. cubes. Quarante-huit heures après, ils recevaient 4 cent. cubes de liquide de Cénure sérial dans la veine (la dose mortelle est de 10 à 12 cent. cubes). Nous n'avons obtenu de phénomènes anaphylactiques que chez le lapin n° 34 porteur de lésions anciennes de 4 mois.

La sensibilisation des cobayes pour l'anaphylaxie passive nous a donné le moyen d'étudier la toxicité du sérum des lapins infestés, comparativement avec celle de sérums normaux récoltés en même temps chez des sujets témoins. En dehors

des injections intrapéritonéales, nous avons utilisé la voie intraveineuse pour les sérums qui donnaient des résultats douteux ou moins nets.

En procédant de cette manière, nous avons constaté une toxicité augmentée au début de l'infestation. Une injection intrapéritonéale de 6 cent. cubes de sérum, prélevé la veille (24 heures), provoque chez le cobaye des phénomènes toxiques graves, semblables aux phénomènes anaphylactiques : dyspnée, hérissément des poils, soubresauts, démangeaisons de la peau et des muqueuses, parésie du train postérieur. Le sérum des lapins n^{os} 20, 21, 22, 23, 24, 27 et 32 (du 5^e au 19^e jour) donnait constamment de ces phénomènes toxiques. Particulièrement graves ont été les symptômes qui ont suivi l'injection du sérum des lapins n^{os} 24 et 27 ; tous les cobayes qui avaient reçu 4 à 6 cent. cubes de ces sérums dans le péritoine ou 3 cent. cubes dans la veine, sont restés 8 heures couchés sur le flanc ; 13 p. 100 ont été trouvés morts 12 heures après. Les cobayes témoins à qui on avait injecté une dose double (et jusqu'à 12 cent. cubes) de sérum normal récolté dans les mêmes conditions, n'ont présenté aucun phénomène toxique. Les animaux qui ont survécu n'ont montré aucun symptôme après l'injection déchainante faite 48 heures après.

On ne trouve plus de sérums toxiques passé le 19^e jour de l'infestation. Le sérum des lapins porteurs d'anciens cénures n'est pas plus toxique que le sérum normal.

Un fait intéressant qui se dégage de cette étude sérologique, est que dans certains cas (2 fois sur 5), les anticorps apparaissent déjà 9 jours après l'infestation. Cette apparition précoce peut être comparée avec les faits recueillis par quelques auteurs chez des malades opérés de kyste hydatique ; en général, les anticorps hydatiques n'apparaissent qu'une quinzaine de jours après l'opération ; cependant, il y a des cas où ces anticorps étaient décelables au 4^e, 6^e ou 8^e jour après l'opération.

Sur quatre lapins saignés dix-neuf jours après l'infestation, c'est-à-dire dans les délais nécessaires à la formation des anticorps, chez deux la réaction négative a coïncidé avec l'absence de lésions ; le troisième, chez lequel il existait en même temps un kyste ancien, a donné une réaction positive ; enfin, le qua-

trième a donné une réaction négative, bien que tous ses muscles fussent criblés de lésions parasitaires. Nous pensons qu'il faut expliquer ce résultat négatif par la quantité considérable d'antigène résorbé par l'organisme, quantité telle qu'elle a dû paralyser l'action des organes producteurs d'anticorps. Cette hypothèse est appuyée par ce fait que c'est justement le sérum de ce lapin qui s'est montré le plus toxique.

Le sérum des lapins a donné une réaction positive 25-26 jours après l'infestation, dans tous les cas où nous avons trouvé des lésions parasitaires.

Il nous reste à expliquer la présence d'anticorps anaphylactiques dans le sérum du lapin n° 34 qui a donné d'autre part une réaction de fixation négative. On ne peut le faire qu'en supposant que l'antigène avait cessé d'être résorbé depuis un certain temps et que les anticorps formés précédemment persistent plus longtemps dans l'organisme pour les anticorps anaphylactiques que pour les anticorps lytiques.

CONCLUSIONS.

1° Les cénures se fixent non seulement dans le système musculaire général, mais aussi dans l'épaisseur du cœur ;

2° La notion la plus importante qui se dégage de l'étude histo-bactériologique des nodules inflammatoires est que les parasites sécrètent, dès le début de leur développement, un produit toxique qui nécrose les tissus placés immédiatement autour d'eux ;

3° Lorsque les jeunes larves subissent l'involution, elles se désagrègent et sont remplacées par du tissu cicatriciel. La guérison du nodule inflammatoire parasitaire débute à la fois par la désintégration du parasite et la disparition de l'infiltration périphérique ;

4° Quelquefois, on observe des lésions toxiques à distance, comme de l'œdème généralisé du tissu conjonctif sous-cutané et des séreuses, surtout du péritoine ;

5° Les anticorps cénuriens apparaissent en général du 19^e au 25^e jour de l'infestation ; exceptionnellement, cette apparition est plus précoce (9^e jour) ;

6° Il est possible de trouver un sérum riche en anticorps

cénuriens chez des animaux infestés qui ne présentent pas de lésions; il s'agit dans ces cas de cénurose avortée ;

7° Dans les cas d'intoxication intense, les anticorps spécifiques peuvent faire défaut;

8° Le sérum des lapins infestés d'une façon massive devient très toxique pour le cobaye.

PLANCHES II ET III

PLANCHE II. — Épaule de lapin au 19^e jour de l'infestation. On voit en *a* une masse caséuse (colorée en jaune sur la pièce fraîche) renfermant une larve de cénure; une zone hémorragique (*b*) étendue et à contours irréguliers entoure la zone caséuse; de même en *a'* et *b*, *c*, *c'* — lésions plus récentes, plus discrètes, mais sur la coupe desquelles on trouve toujours une jeune larve.

PLANCHE III. — Masse musculaire dorsale du même lapin. On voit ici les mêmes lésions, mais se présentant avec des caractères encore plus nets.

RECHERCHES

SUR LE VENIN DE *CROTALUS ADAMANTEUS*

par J. CAMUS, E. CÉSARI et C. JOUAN.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE ANATOMO-CLINIQUE

Les recherches que nous avons entreprises sur le venin de *Crotalus adamanteus* comprennent, tout d'abord, une étude anatomo-clinique destinée à compléter les descriptions des auteurs, descriptions vraiment trop succinctes.

Toutes les expériences qui vont être rapportées ici, jusqu'au dernier chapitre, ont été faites avec un venin *très pur*, dû à l'obligeance de M. le professeur S. Flexner. Nous dirons, en terminant, quelques mots d'un échantillon, « moins beau d'aspect » et doué de propriétés un peu différentes, qui nous a été également donné par le savant directeur de l'Institut Rockefeller.

Notre travail se divise en *trois parties* : *recherches sur les lapins, recherches sur les cobayes, caractères du venin le moins pur.*

RECHERCHES SUR LES LAPINS.

Nous étudierons, successivement, les *injections intraveineuses, sous-cutanées* et *intrarachidiennées*. Nous nous sommes constamment servis d'animaux de 2.000 grammes.

Injections intraveineuses.

2 milligrammes tuent en quelques minutes; 1,5 à 1 milligramme, en 1/2 heure à 1 h. 1/2; 0,75 à 0,50 milligramme, en 3 à 6 heures; 0,25 milligramme (dose limitée), en 12 à

24 heures, ou pas du tout ; 0,125 milligramme ne déterminent qu'une incoagulabilité temporaire du sang.

Influence du chauffage. — 1/2 heure à 55 degrés : toxicité intacte ; 1/2 h. à 65 degrés : 1 milligramme tue en 13 jours, sans phénomènes spéciaux ; 1/2 h. à 75 degrés : 1 milligramme demeure inoffensif.

Nous décrivons les *types schématiques*, selon que la mort survient en quelques minutes, 1/2 heure, 1 h. 1/2, quelques jours (dans ce dernier type, la mort n'est pas constante).

MORT EN QUELQUES MINUTES. — Après une minute environ : respiration saccadée ou intermittente ; quelquefois, cris et convulsions. Puis, myosis, exorbitis, chute sur le côté, soif d'air. Enfin, perte du réflexe cornéen et arrêt respiratoire (pupilles dilatées ou non).

A l'autopsie. — Le cœur bat rapidement (dissociation auriculo-ventriculaire), puis lentement et s'arrête après quelques minutes. Foie et veines abdominales gorgés de sang. Intestins plus ou moins congestionnés. Poumons exsangues. Quelquefois, sang dans le péritoine. Caillots, ou non, dans le cœur ; quelquefois, ecchymoses sous l'endocarde gauche. Sang incoagulable, plasma rosé.

MORT EN 1/2 HEURE. — Après l'injection : agitation légère, quelquefois ; puis, immobilité, hébétude, parfois état parétique transitoire des membres postérieurs. Ensuite, dyspnée et myosis (rapidement total) : miction plus ou moins abondante, suivie d'écoulement goutte à goutte ; congestion des muqueuses apparentes et des vaisseaux de l'oreille (au point injecté, hémorragie marquée) ; après 1/4 d'heure, environ, il peut y avoir hématurie. Ultérieurement, pâleur des muqueuses et de l'oreille ; dilatation progressive de la pupille (mydriase accentuée) ; chute sur le côté, narcose (avec respiration régulière), que les excitations interrompent, mais qui reprend presque aussitôt. Enfin, respiration intermittente, quelques convulsions, perte du réflexe cornéen, arrêt respiratoire.

A l'autopsie. — Le cœur bat faiblement. Pétéchies très nombreuses, dans les muscles du tronc et des membres. Congestion de l'intestin (intestin grêle souvent lie de vin ou ardoisé) ; hémorragies sous forme de piqueté, zébrures ou nappes, pouvant se rencontrer sur les points où l'intestin n'est pas congestionné. Vessie souvent remplie de sang, de même que les uretères, qui ressemblent à des veines ; ecchymoses fréquentes de la paroi vésicale. Congestion, avec ou sans hémorragies, sur l'épididyme et les trompes. Foie congestionné ou non ; de même pour l'estomac, la rate, les reins (hémorragie du bassinet, quand il y a eu hématurie *in vivo*). Souvent hémorragies sur le diaphragme, poumons exsangues ; parfois épanchement sanglant ou rosé dans le péritoine. Cœur dur et tendu à gauche, flasque et mou à droite, hémorragie sur l'épicarde et l'endocarde (plus nombreuses et plus étendues à gauche) ; sang incoagulable, plasma rosé. Anémie des centres nerveux.

MORT EN 1 h. 1/2. — Mêmes phénomènes initiaux que précédemment (congestion de la peau et des muqueuses, myosis, miction et défécation ; suivis de mydriase, pâleur...). Puis, narcose, moins profonde ici (demi-somnolence, entrecoupée de réveils fréquents). Peu avant la mort, intermittences respiratoires, avec mouvements de course.

A l'autopsie. — *Ut supra* « en gros ». Hémorragies musculaires et viscérales, excessivement prononcées. Quelquefois pétéchies pulmonaires, souvent sang dans le péricarde. Congestion hémorragique du mésentère et de l'épiploon. Sang incoagulable, plasma clair.

Mêmes phénomènes, quand la mort arrive en 3-6 heures ; hémorragies formidables ici (quelquefois véritable ramollissement hémorragique du duodénum).

MORT TARDIVE OU GUÉRISON. — *Mort tardive.* Phénomènes initiaux plus ou moins marqués et suivis de guérison apparente. Puis, émaciation croissante ou mort rapide (coma, troubles respiratoires). Pétéchies épicaudiques, quelquefois nécrose hépatique, souvent reins jaunes ; pas d'autres lésions.

GUÉRISON. — Phénomènes initiaux d'intensité variable. Émaciation plus ou moins forte. Incoagulabilité transitoire du sang.

Injectons sous-cutanées.

Limite mortelle comprise entre 0,25 et 0,50 milligramme ; de 0,50 à 2 milligrammes, la durée de la survie est avant tout affaire de résistance individuelle, mais la mort ne survient jamais avant une vingtaine d'heures. *Bien distinguer entre la mort par l'envenimation et la mort par les complications infectieuses.*

Influence du chauffage. — 1/2 heure à 55 degrés : toxicité conservée ; 1/2 heure à 65 degrés : 1 milligramme ne tue jamais, mais détermine une eschare marquée ; 1/2 heure à 75 degrés : 1 milligramme ne détermine qu'un œdème transitoire, avec teinte rosée de la peau.

Nous décrirons *trois types schématiques* : cas mortels, eschare humide hémorragique, « type V » (1).

CAS MORTELS. — Rarement la mort survient après plus de 3 jours.

Dans la journée. — Œdème mou, qui devient volumineux et peut atteindre les dimensions d'un poing d'enfant. Suintement par l'orifice de l'aiguille, tache de couleur variée : violette, ou verdâtre, puis violette, ou mélangée. Toujours étendue ; peut correspondre à l'étendue de l'empatement lui-même. Habituellement, recouverte d'érosions acajou, très humides.

Le lendemain (quand l'animal survit). — Œdème stationnaire toujours mou, tache brun violet ou violet noir. Érosions constantes, souvent très étendues, rouge brun sale ou verdâtres, quelquefois noires par endroits.

Jusqu'à la mort. — Les modifications locales n'offrent rien de régulier.

Phénomènes généraux. — Affaissement plus ou moins rapide, émaciation, troubles respiratoires ultimes.

A l'autopsie. — Localement, infiltration hémorragique très étendue, avec

(1) Voir N. NICOLLE et E. CESARI, Ces *Annales*, mai 1914.

sérosité sanglante. Quand la mort est survenue en un jour au plus : hémorragies musculaires, intestinales, épicrodiques. Quand la mort est survenue en deux jours et demi au plus : hémorragies épicrodiques seules. Quand la mort est plus tardive : reins jaunes, simplement.

ESCARRE HUMIDE HÉMORRAGIQUE. — (0,50 milligramme de venin, chauffé ou non à 55 degrés. 1 milligramme de venin chauffé à 65 degrés.)

Mêmes lésions locales que précédemment; cependant, l'escarrification l'emporte ici sur l'hémorragie.

Le lendemain, tache généralement verdâtre et bien humide; elle brunit ensuite, tandis que l'empatement se réduit et s'aplatit en s'indurant. Puis, chute de l'escarre, devenue noire, et mise à nu d'un ulcus, qui se cicatrise régulièrement quand ne surviennent pas de complications. Celles-ci retardent la guérison ou même entraînent la mort (histoire bien connue des « microbes de sortie », notamment du *pneumocoque* et de la *pasteurella*).

« TYPE V ». — (0,25 milligramme de venin, chauffé ou non à 55 degrés. 0,5 milligramme de venin chauffé à 65 degrés.)

Dans la journée. — Oedème mou (noir, œuf de pigeon); tache violette (2 francs en moyenne). *Le lendemain*, œdème stationnaire, tache plus foncée, quelquefois luisante. Puis, la tache brunit, noircit (escarre), l'empatement forme un disque dur et de plus en plus mince. *Enfin*, ulcus, qui se cicatrise 20-25 jours après l'injection.

[Rappelons l'empatement transitoire avec coloration rosée de la peau, que détermine le venin chauffé à 75 degrés. Notons aussi l'existence de termes de passage entre l'escarre humide et le type V (escarre de moins en moins humide et de plus en plus violette) et entre le type V et l'empatement transitoire (tache violet foncé, pâissant lentement)].

Injections intrarachidiennes.

Région sous-occipitale. Le résultat de ces injections prouve l'absence de phénomènes de curarisation, c'est-à-dire l'absence de neurotoxine.

1 milligramme tue en 1/2 heure; 0,5 milligramme, en quelques heures; 0,05 milligramme en 1 jour 1/2. Nous décrivons ces *trois types*, successivement.

MORT EN 1/2 HEURE. — Presque immédiatement : course folle, mydriase, pâleur des oreilles. L'animal tourne quelquefois en cercle pendant dix minutes. Puis, myosis et vaso-dilatation des oreilles; enfin, chute sur le côté; ecchymoses sous-conjonctivales, au niveau de la paupière supérieure; arrêt respiratoire, convulsions, soit d'air..., mort.

A l'autopsie. — Nuque infiltrée de sang. Congestion hémorragique des méninges cervicales; congestion et piqueté hémorragique des centres nerveux, hémorragies dans les gaines optiques. Pétéchies sur le péricarde et l'endocarde; congestion du foie; sang incoagulable.

MORT EN QUELQUES HEURES. — Cris, excitation; mydriase, pâleur des oreilles; parésie des membres antérieurs. Puis, myosis et vaso-dilatation des oreilles, narcose, dyspnée, agitation de temps en temps. Enfin, chute sur le côté; ecchymose sous la paupière supérieure, arrêts respiratoires, etc...

Lésions : ut supra.

MORT EN 1 JOUR 1/2. — D'abord, exorbitis, mydriase, pâleur des oreilles, cris ; puis, myosis, dilatation des vaisseaux auriculaires ; enfin, guérison apparente. Le lendemain, l'animal est couché sur le côté, inerte, totalement paralysé ; on retrouve l'ecchymose palpébrale caractéristique. Le soir, cris, convulsions. Mort dans la nuit.

Lésions : toujours les mêmes, mais hémorragies un peu moins violentes.

RECHERCHES SUR LES COBAYES.

Nous étudierons, successivement, les *injections intraveineuses et sous-cutanées*. Nous avons toujours opéré sur des sujets mâles de 500 grammes.

Injections intraveineuses.

2,5 milligrammes tuent en 1/2 heure ; 2 milligrammes, en 1/2 heure à 1 h. 1/2 ; 1 milligramme, en 1 h. 1/2 à 2 h. 1/2 ; 0,5 milligramme, en 2 h. 1/2 à plusieurs heures ; 0,25 milligramme représente la dose limite (mort ou simple incoagulabilité temporaire du sang).

Influence du chauffage : Comme pour le lapin, dans les veines.

Nous décrirons *trois types schématiques* : mort en 1/2 heure, mort en 1 h. 1/2 à 2 h. 1/2, phénomènes transitoires et guérison.

MORT EN 1/2 HEURE. — Immobilité, stupeur, exorbitis, ou bien cris et sauts. L'animal s'affaisse ensuite, incline la tête, ferme les yeux et tombe sur le côté (frémissements lombo-fessiers, disparition de l'exorbitis). Dyspnée ou arrêts respiratoires. Puis, narcose, avec respiration régulière. Tantôt le sujet se réveille incomplètement à un moment donné, fait même éventuellement quelques pas et retombe dans le sommeil ; tantôt le seul indice de moindre narcose réside dans les mouvements des oreilles, répondant à un bruit. Enfin, respiration de plus en plus lente, ensuite intermittente (avec convulsions), soit d'air, disparition du réflexe cornéen, arrêt définitif de la respiration.

A l'autopsie. — Le cœur bat. Congestion et hémorragies des intestins (surtout du gros intestin). Congestion du foie, de la rate, des surrénales, de l'estomac. Hémorragies du diaphragme (sauf au niveau du trèfle aponévrotique), des muscles intercostaux, de l'épicarde, de l'endocarde (quelquefois, à gauche seulement). Poumons exsangues ; sang incoagulable ; plasma rosé ou incolore.

MORT EN 1 h. 1/2-2 h. 1/2. — Agitation ou non ; ensuite immobilité ; machonnement ; exorbitis, yeux pleureurs. Un peu d'hémorragie par la plaie cervi-

cale. L'animal titube quand il veut marcher, puis s'aplatit et tombe sur le côté. L'exorbitis disparaît. Dyspnée ou arrêts respiratoires. Ventre gros, plus ou moins sensible. Narcose, avec réveils de moins en moins complets. Finalement, respiration de plus en plus lente; arrêts temporaires, accompagnés de convulsions, soit d'air, arrêt ultime.

A l'autopsie. — Parfois hémopéritoine. Le cœur bat; sang incoagulable, plasma clair. Hémorragies: sur les intestins et souvent sur l'estomac, sur les fibres musculaires du diaphragme et des parois abdominales; au niveau de la vessie et de la vésicule biliaire. Congestion des reins et des surrénales; urine sanglante dans la vessie, parfois bile sanglante. Poumons éventuellement tachetés.

Quand l'animal succombe en plus de 2 h. 1/2, les phénomènes cliniques évoluent plus lentement; il y a toujours des accès de somnolence.

PHÉNOMÈNES TRANSITOIRES ET GUÉRISON. — Accidents plus ou moins marqués, habituellement peu durables. Incoagulabilité transitoire du sang.

Injectons sous-cutanées.

On ne tue jamais les animaux, même avec 2 milligrammes (sauf le cas de complications). Le chauffage à 55 degrés n'altère pas la toxicité (locale); le chauffage à 65 degrés ne permet plus d'obtenir que le « type V », sauf pour des doses très fortes; le chauffage à 75 degrés détruit presque totalement l'activité du venin (simple empâtement transitoire).

Nous décrirons deux types schématiques: eschare humide et « type V ».

ESCARRE HUMIDE. — (Non hémorragique, contrairement à celle du lapin.)

Dans la journée. — Empâtement mou, qui peut devenir volumineux. Suintement sanguinolent par l'orifice de l'aiguille. Tache bleu verdâtre, cerclée ou parsemée de violet; l'épiderme se détache bientôt: surface luisante (1-2 francs) humide, qui prend un ton variable (saumon sale, lie de vin ou mêlé).

Le lendemain empâtement stationnaire. Escarre noire ou « parchemin mouillé » cerclée de noir.

Puis, l'empâtement retrecit et durcit, formant un disque qui entoure l'eschare (devenue toujours noire à ce moment). L'eschare se détache, démasquant un ulcus qui se cicatrise, tandis que le disque se résorbe. Mais les complications sont fréquentes (infection à *pasteurella*, notamment: de plus en plus étendues localement; mort rapide habituelle).

« TYPE V ». — *Dans la journée.* Empâtement (volume maximum: celui d'une noix). Tache violette de nuance variable (étendue: 50 centimes).

Le lendemain. — Empâtement stationnaire, la tache brunit.

Puis, la tache noircit, l'empâtement diminue et s'aplatit. L'eschare, noire, se soulève et l'ulcus, mis à nu, se cicatrise rapidement.

(Comme chez le lapin, il existe des termes de passage entre l'eschare humide et le type V; le type V et l'empâtement transitoire.)

CARACTÈRES DU VENIN LE MOINS PUR.

Cet échantillon, d'aspect terne, grisâtre, demi-opaque et non brillant, ambré, transparent, donne l'impression d'avoir « mûri » avant ou pendant sa dessiccation (autolyse véritable). Il se comporte, en effet, comme le venin de *Trimeresurus riukiuanus* *Lachesis flavo-viridis*, artificiellement mûri (M. Nicolle et A. Berthelot), mais non totalement mûri (stade auquel une dose limite, injectée dans la veine du lapin, le tue « sur la table » ou demeure tout à fait sans action).

Comparé au venin pur, il s'en distingue surtout par les caractères suivants :

Dans les veines du lapin. — Symptomatologie plus confuse ; absence de certains phénomènes (congestion des muqueuses et de la peau) ; paraplégie plus fréquente et durant jusqu'à la mort.

Dans les veines du cobaye. — Mort rapide fréquente, alors qu'elle est inconnue avec le venin pur.

Sous la peau du lapin et du cobaye. — Eschare plus humide, indiscernable de celle que détermine le venin de *Trimeresurus*.

IMMUNISATION DU BÉTAIL ÉGYPTIEN

CONTRE LA PESTE BOVINE

PAR LA MÉTHODE SIMULTANÉE DU SÉRUM ET DU SANG VIRULENT

DURÉE DE L'IMMUNITÉ

par PIOT-BEY,

Directeur du Service vétérinaire aux Domaines de l'État
(Le Caire).

Les premiers essais d'immunisation active contre la peste bovine furent appliqués sur une grande échelle au début de l'épizootie de 1903, qui, en moins d'une année, enleva certainement plus du tiers de la population bovine et buffaline de l'Égypte.

L'expérience fut désastreuse, très probablement par suite du faible pouvoir immunisant des divers sérums utilisés par l'Administration sanitaire. Aussi la méthode fut-elle totalement abandonnée, et on n'eut plus recours qu'à l'immunisation passive avec le sérum seul jusqu'en 1912.

Tenu légalement d'employer cette méthode à l'Administration des Domaines de l'État, je ne tardai pas à constater qu'elle était aussi onéreuse qu'inefficace. En effet les injections de sérum, même utilisées à plusieurs reprises, par doses de 100 cent. cubes, à intervalles rapprochés de 12 à 20 jours, sur un troupeau envahi par la maladie, n'empêchaient nullement l'éclosion de nouveaux cas sur le reste du troupeau. C'est alors que, me basant sur des observations cliniques bien circonstanciées, corroborées ultérieurement par des expériences entreprises par la Commission de la peste bovine, sur le faible rayon de contagiosité à distance de la peste bovine, j'appliquai la méthode exclusive d'isolement individuel des sujets contaminés à chaque apparition de la maladie dans les fermes

domaniales, avec un tout autre succès que celui résultant de l'emploi du sérum seul (1).

Donc, en ce qui concernait l'Administration des Domaines, où l'organisation vétérinaire, le contrôle éclairé et incessant permettaient l'application rationnelle de l'isolement individuel, la question prophylactique était résolue; mais elle restait pendante pour tout le reste du pays où cette méthode était inapplicable.

Justement préoccupé d'un tel état de choses qui menaçait de s'éterniser, le Gouvernement égyptien constitua, en 1912, une Commission de la peste bovine, avec mission de rechercher et de proposer les meilleurs moyens de faire disparaître du pays le terrible fléau (2).

Dans une de ses réunions, je fis part à la Commission des excellents résultats que je voyais obtenir depuis quelque temps à l'Institut de sérum antipestique de l'Abhassia (près du Caire), dirigé par mon excellent confrère anglais, de Gordon, sur l'immunisation des taureaux destinés à la préparation du sérum. Les pertes de ce chef étaient inférieures à 2 p. 100. Je voyais là une preuve sérieuse de l'efficacité du sérum officiel, et, avec ce faible taux de mortalité, la possibilité de reprendre les essais d'application de la méthode simultanée sur le bétail domanial qui m'est confié.

Ma proposition fut acceptée; et le 4 juin 1912, avec le concours du professeur Mason, 52 bœufs de la ferme de El Nattaf furent injectés avec 100 cent. cubes de sérum et 2 cent. cubes de sang virulent (3).

Du 3^e au 4^e jour après l'injection, 28 de ces animaux commencent à réagir avec une température allant jusqu'à 42 degrés et même 42°3, de l'inappétence plus ou moins complète, le poil terne et piqué, une forte coloration de la conjonctive, des érosions labiales, de la diarrhée, etc.

(1) Voir à ce sujet les deux Notes que j'ai présentées à l'Académie de médecine, 1^{er} octobre 1907 et 6 juillet 1909.

(2) Cette Commission était composée de feu Birch Pacha, président. Dr Todd, White, Littlewood, Branch et Piot-Bey, rapporteur.

(3) La dose de 100 cent. cubes fut établie empiriquement; jusqu'ici il n'a pas été possible, que je sache, du moins, de déterminer méthodiquement le pouvoir immunisant de l'unité de sérum antipestique.

Entre le 8^e et le 10^e jour, la température s'abaisse assez brusquement jusqu'à la normale.

Le 14^e jour, se produisirent 3 cas d'hématurie, avec forte hyperthermie, dont un avec dysenterie très sanguinolente; l'un des malades meurt le 19 au matin avec toutes les lésions de la piroplasmose. Le sang de ces 3 animaux a présenté au microscope de nombreux piroplasmes bigeminés.

On pouvait conclure de ces résultats que les 28 bœufs qui avaient réagi étaient restés susceptibles à la peste bovine, tandis que les 24 autres jouissaient d'une immunité naturelle contre la maladie.

La preuve en était fournie le 19 juin suivant, c'est-à-dire 15 jours après l'immunisation active de ces animaux, par l'injection critère de 10 cent. cubes de sang virulent à 30 d'entre eux, pris indifféremment parmi ceux qui avaient ou n'avaient pas réagi.

Aucun de ces 30 bœufs ne manifesta le moindre trouble thermique ou clinique à la suite de cette inoculation, et le 1^{er} juillet suivant, les 54 bœufs de la ferme étaient remis au travail.

En présence d'un pareil succès, je fus autorisé à étendre immédiatement la vaccination à tous les bovidés de l'Administration des Domaines et à tous ceux qui seraient achetés dans l'avenir. C'est ainsi que, du 27 juin 1912 au 9 février 1913, 1.958 bœufs furent immunisés contre la peste bovine, avec le concours de MM. Mason et Cooper, des Services Sanitaires du Gouvernement.

La température de chaque individu vacciné était prise régulièrement, chaque jour, matin et soir, pendant les 20 jours qui suivaient l'opération, dans le double but de s'assurer de la réaction post-opératoire et de déceler en même temps les complications plus ou moins frustes des diverses piroplasmoses.

PROPORTION DES RÉACTIONS CHEZ LES ADULTES.

Il est intéressant de relever la proportion des individus qui présentèrent la réaction pestique caractéristique, à la suite des vaccinations. Cette réaction s'est montrée sur une échelle assez variable suivant les différents lots d'animaux. Ainsi, sur

l'ancien bétail des Domaines qui se renouvelle chaque année par des achats d'adultes dans la proportion d'environ $\frac{1}{8}$ de l'effectif général, il y eut de 37 à 60 p. 100 de réactions, et sur les bovidés achetés de novembre 1912 à février 1913, au nombre de 341, le quantum de réactions s'éleva de 17 à 56 p. 100.

On ne saurait m'objecter qu'un certain nombre des individus qui se sont montrés insensibles à la double inoculation avaient été immunisés par une atteinte antérieure de la maladie, car la proportion de ces animaux ne dépassait pas quelques unités, et d'ailleurs chacun d'eux ne reçut au moment des vaccinations que le sang virulent seul, auquel aucun n'a réagi.

PROPORTION DES RÉACTIONS SUR LES VEAUX.

Sur de jeunes bêtes le résultat fut tout différent.

Un premier lot de 9 veaux nouvellement achetés, âgés de 5 à 8 mois, fut inoculé au sérum et au sang virulent le 14 juillet 1914; il donna 7 réactions très nettes et 2 plus faibles, mais encore caractéristiques.

Un 10^e veau du même lot, vacciné avant l'achat, fut l'objet d'une injection critère de sang virulent qui ne donna lieu à aucune réaction thermique ou clinique.

Le 9 mars 1915, un second lot de 34 veaux et d'un jeune buffle fut l'objet d'une nouvelle expérience; 4 d'entre eux portaient à l'oreille la marque d'une vaccination antérieure à l'achat; ils reçurent quand même la double injection de sérum et de sang virulent, 2 avec réaction nette et les 2 autres sans réaction. (Il est fort probable que les 2 premiers veaux avaient reçu indûment la marque spéciale à la vaccination.)

Les 29 autres fournirent 28 réactions positives, et le jeune buffle réagit également.

De ces deux séries d'expériences, on peut donc conclure que la presque totalité des bovidés âgés de moins d'un an sont susceptibles à la peste bovine.

INFLUENCE DE L'IMMUNITÉ DES GÉNITEURS SUR LES PRODUITS.

Je crois en outre utile de relater ici les résultats d'une expérience tentée sur deux veaux, issus, le premier, d'une mère

immunisée pendant la gestation et d'un père non vacciné, le second, de deux géniteurs préalablement vaccinés.

Sur le premier, âgé de 18 mois, la réaction clinique fut des plus bénignes ; mais l'hyperthermie se montra très nette, ainsi qu'il apparaît du diagramme :

					Température.
					—
Le 2 ^e jour après la double inoculation.					39°8
Le 3 ^e jour	—	—	—		39°9
Le 5 ^e jour	—	—	—		40°2
Le 6 ^e jour	—	—	—		40°8
Le 8 ^e jour	—	—	—		40°7
Et le 10 ^e jour	—	—	—		40°1

Sur le 2^e, âgé de 6 mois, la température oscille du 3^e au 4^e jour aux environs de 39 degrés, sans symptômes cliniques.

Il serait assurément prématuré de vouloir tirer de ces seules expériences des conclusions quant à l'influence immunisatrice des géniteurs sur leurs produits. On voit seulement dans ces 2 cas que l'influence de la mère est pour ainsi dire nulle, tandis que l'immunisation des 2 géniteurs semble conférer au produit l'immunité complète.

CONTROLE DE L'IMMUNITÉ ACQUISE PAR LES VACCINATIONS.

Une première preuve de l'immunité absolue conférée au bétail domanial depuis juin et juillet 1912, époque où tous les bovidés de l'Administration furent vaccinés par la méthode simultanée, c'est que, malgré les fréquentes apparitions de la peste bovine aux portes mêmes des fermes domaniales, aucun cas de peste ne s'est produit sur ces animaux depuis plus de 3 ans. Bien plus, lors de l'apparition d'une grave épizootie pesteuse sur le bétail de nos locataires, où les pertes se chiffraient par centaines, bon nombre des bovidés domaniaux furent prêtés à ces locataires pour leur permettre de mener à bien les labeurs du coton. Notre bétail a ainsi travaillé côte à côte avec celui des locataires, pendant plus d'un mois dans un milieu violemment infecté, sans qu'aucun cas de contamination fût constaté.

A côté de ces épreuves pratiques dont on ne saurait contester la valeur, la démonstration irréfutable de la persistance

de l'immunité acquise à la suite des vaccinations fut donnée par l'injection de sang virulent, aux doses de 2, 4, 6, 8 et 10 cent. cubes, à différents lots d'animaux comprenant de 50 à 100 têtes, pris parmi ceux qui avaient été vaccinés en juin et juillet 1912, 15 jours, 10, 14, 17 et 18 mois, 2 ans et demi et 3 ans après la vaccination. 684 animaux reçurent ainsi l'injection critère de sang virulent, sous le contrôle et avec l'aide des vétérinaires sanitaires.

Aucun de ces animaux n'a présenté la moindre réaction thermique ou clinique à la suite de ces injections.

Il nous paraît superflu d'insister sur la valeur de tels résultats qui ne se retrouvent, avec la même précision, dans aucune autre affection humaine ou animale, justiciable de la sérothérapie.

Malgré l'assertion de certains auteurs vétérinaires, on admettait généralement que la peste bovine ne récidive pas ; mais il manquait la preuve expérimentale de cette hypothèse.

Nous croyons l'avoir apportée dans l'exposé de ces multiples expériences, au moins pour une période de 3 ans qui représente la majeure partie de la durée économique des bovidés dans beaucoup de contrées de l'Europe.

ACCIDENTS CONSÉCUTIFS AUX OPÉRATIONS DE VACCINATION ET DE CONTRÔLE DE L'IMMUNITÉ.

Sur les 2.010 bovidés adultes injectés à l'Administration des Domaines, 2 seulement ont présenté des lésions anatomiques pouvant faire croire à la peste bovine ; mais le sang de ces animaux, contrôlé au point de vue de la virulence, s'est montré inactif ; 16 bœufs sont morts de piroplasmose (fièvre du Texas, ou forme égyptienne de la malaria) dûment constatée par l'examen du sang, dans les 15 jours qui ont suivi l'opération ; la tuberculose a fait 3 victimes dans le courant du mois après la vaccination ; c'est d'ailleurs la mortalité moyenne de ce chef, en temps ordinaire, sur le bétail des Domaines, et c'est tout au plus si on peut accuser l'injection de sérum et de sang virulent d'avoir donné un coup de fouet à la maladie préexistante.

Enfin, 3 bœufs ont succombé à divers accidents, hémorragie

abdominale, athérome de l'aorte postérieure, corps étranger du cardia.

En dehors de cette mortalité, 4 bœufs présentèrent des complications de paralysie générale ou de paraplégie, dont un seul guérit.

C'est donc, en portant même tous ces accidents au passif de l'opération, une perte à peine supérieure à 1 p. 100 contre l'énorme avantage d'une sécurité absolue envers la peste bovine pendant la plus grande partie de l'existence du bétail.

En somme, le danger de beaucoup le plus redoutable de la vaccination antipestique réside dans les complications de piroplasmoses, comme l'ont constaté depuis longtemps tous les auteurs (*quorum pars parva fui*) qui se sont occupés de cette question.

Il y eut de ce chef, sur les 2.010 sujets adultes vaccinés aux Domaines, 16 cas de mort et 23 guérisons. 476 bœufs, achetés ultérieurement, montrèrent 42 cas de piroplasmoses et seulement 3 décès à la suite des vaccinations. Enfin, les 681 têtes de bétail qui reçurent successivement l'injection critère de sang virulent fournirent 11 cas malariques traités avec succès. Sur les 44 veaux et la bufflonne, immunisés en 2 lots, il se produisit 16 cas malariques qui cédèrent au traitement thérapeutique et un cas grave qui entraîna l'abattage du sujet.

J'ai montré (1) comment avec les injections hypothermiques d'arrhéнал, dont l'emploi m'a été conseillé par le professeur Armand Gautier, de l'Institut, je suis parvenu à guérir *tous* les cas de piroplasmose non compliqués de maladies intercurrentes, à la condition d'intervenir le jour même du début de la malaria.

VACCINATIONS ANTISEPTIQUES PRATIQUÉES EN ÉGYPTÉ PAR LE SERVICE VÉTÉRINAIRE OFFICIEL.

Lorsque les résultats obtenus par les expériences domaniales furent portés à la connaissance du Gouvernement par la Commission de la peste bovine, le Service Vétérinaire officiel fut

(1) L'Arrhéнал dans le traitement des maladies à hématozoaires de l'homme et des animaux in *Bulletin de l'Institut égyptien*, année 1914.

immédiatement autorisé à effectuer systématiquement la vaccination dans les différentes provinces de l'Égypte, en commençant par les districts cotonniers.

Le rapport annuel de M. Littlewood, directeur de ce Service, donne les chiffres suivants :

Bovidés injectés. . . 290.726 | Mortalité. . . . 1,45 p. 100

Il est à peu près certain que, sans l'épouvantable guerre déchaînée par l'Allemagne, l'extension de la vaccination à tout le bétail égyptien aurait fait disparaître à l'heure actuelle la peste bovine de toute l'étendue du pays.

Le Gérant : G. MASSON.





